

図4 睡眠障害の年齢分布
(厚生労働省による平成20年患者調査 (http://www.e-stat.go.jp) を元に作成)

とが望ましい。

4) 長期服用時のリスクベネフィットバランスの検討

実地臨床では睡眠薬の使用期間については患者ごとに適切に評価すべきだが、長期的な投薬が必要となることもある。この場合、耐性・乱用・依存性等が問題となることもあるため、臨床試験においても検討する必要がある。

European Medicines Agency (欧州医薬品庁) においても、2009年に Guideline on Medicinal Products for the Treatment of Insomnia が上申されているように、本邦においても臨床試験の試験デザインや評価方法についても抜本的な見直しが必要と考えられる。

2. 臨床試験の対象集団

睡眠薬の開発を目的とした臨床試験では原発性不眠症を対象とすることが一般的である。実地臨床では、原発性不眠症の診断は米国精神医学会による DSM-IV-TR、WHO による「国際疾病分類 (ICD-10)」、国際睡眠障害学会による ICSD-II などに基づく。ICSD-II を用いる場合は、DSM-IV-TR 基準における原発性不眠症の診断基準に最も類似した「精神生理学的不眠症」の基準を採用する。臨床試験で使用される診断基準は、

DSM-IV または DSM-IV-TR が多く (表 3 にあげた 68 試験のうち、DSM-IV は 19 試験、DSM-IV-TR は 10 試験、不明は 39 試験)、ICSD-II が使用されることもある。

図 4 に、厚生労働省による平成20年患者調査 (http://www.e-stat.go.jp) をもとに、睡眠障害の推計患者数の年齢分布を示した。図 4 には、不眠症以外の睡眠障害も含まれるが、高齢者 (65歳以上) の睡眠障害が多い (42.6%, 10.6/24.9千人) ことも特徴の1つである。高齢者を対象とした臨床試験の必要性について検討することも課題であると考えられる。

また、いったん上市された睡眠薬は精神疾患や身体疾患に続発する不眠症に対しても汎用される。実地臨床ではエビデンスが得られている範囲を十分に把握するとともに、承認までの間に二次性不眠症を対象とした検討が行われていない場合には、市販後調査や臨床研究によるデータを蓄積し、引き続き検討されるべきであると考えられる。

3. 試験デザインについて

臨床試験により薬剤の有効用量とその用量範囲が明確になるように、各臨床試験の位置付けや試験デザインを設定する必要がある。通常、試験デザインとしては、無作為化二重盲検プラセボ対照

並行群間比較試験が求められる。有効性を主要な評価とする臨床試験での投薬期間は、睡眠薬の臨床的な意義から2週間程度に設定されることがあるが、投薬期間が短期であることは安全性評価の観点からすると一定の制限となることにも留意する必要がある。また、新規作用機序を有する睡眠薬候補物質(表1)が、これまでにない位置付けである場合には、臨床試験での投薬期間も従来の短期間と異なる設定が必要となる可能性もある。

実地臨床においては、どの程度の期間で睡眠薬を投薬する必要があるかを検討することは重要である。このため、長期投与試験の成績は、安全性の評価だけでなく、実地臨床にも有益な情報が得られる可能性がある。

Ⅲ. 有効性評価における課題

有効性プロファイルを評価するためには、1) 入眠潜時、2) 睡眠持続性(中途覚醒・早朝覚醒)、3) 睡眠時間、そして4) 睡眠による回復感と睡眠の質などを検討する必要がある。不眠症治療の真のアウトカムを評価するならば、5) 翌日の日中機能の検討が必要となる。このうち1)~4)の4項目については、主観的な評価方法と客観的な評価方法(睡眠ポリソムノグラフィーによる)があるので、各評価方法の特徴を説明する。

A) 主観的評価

主観的評価の方法には、睡眠日誌、質問紙票、そして Visual Analog Scale など種々ある。しかし、主観的評価が客観的な睡眠特徴と乖離する場合は少なからずみられ、治療薬の睡眠に対する薬理学的効果の評価が容易ではない一因となっている。また先述したように、主観的改善効果が自宅など通常生活下の就床環境で中・長期にわたり認められることが望ましいが、一般的に睡眠薬の臨床試験の際には睡眠検査室ではむしろ自宅よりもよく眠れるケースが多く、逆に不眠体験が条件付けられている自宅の寝室環境では不眠症状は強くなるという特徴がある。

B) 客観的評価

睡眠ポリソムノグラフィーは、入眠潜時、覚醒

回数・時間、総睡眠時間などの睡眠状態を客観的に定量することが可能であるため、探索的試験(第Ⅱ相試験)で、用量反応関係を厳密に評価するのに適している。しかし、あくまでも人工的な環境下での睡眠薬の評価方法であることには留意する必要がある。また、国内で睡眠ポリソムノグラフィーを使用した臨床試験が実施できる医療機関は限定されており、試験規模にも一定の制限がある等の問題もある。睡眠状態の客観的な評価方法には他にもアクチグラフィがあるが、当該方法での所見は、睡眠ポリソムノグラフィーによる所見ほど信頼性は高くはなく、特に入眠潜時の信頼性が低いことには留意すべきである。

C) QOLおよび翌日の日中機能の評価

残念ながら現時点では不眠症に関連したQOLについて、信頼性および妥当性が確認された評価尺度は存在しない。36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)等の質問紙票を便宜的に用いることは可能だが、睡眠薬によってもたらされるQOLの改善を敏感に検出することが可能であるかは不明である。翌日の認知機能を評価する場合には、覚醒度、知覚速度、集中力、注意持続力、認知速度、情報処理能力等がその評価項目としてあげられるが、その得られた有効性の臨床的意義をどの程度検討がすることが可能であるかについても明確ではない。

Ⅳ. 安全性評価における課題について

不眠症の治療においては、持ち越し効果、日中の覚醒亢進、反跳・離脱現象、耐性、乱用、依存性、認知・反応時間、運転など中枢神経系への影響等が問題となることもある。このため、臨床試験においてこれらの事象を評価することにより、実地臨床においても有益な情報が得られる可能性があり、試験デザインを設定するうえでも考慮することが重要となる。

おわりに

近年では依存形成の強いバルピツール系薬剤の需要は低下し、治療薬の主体はベンゾジアゼピン系薬剤およびノンベンゾジアゼピン系薬剤(zo-

piclone, zolpidem)に移行し、今後はGABA_A modulator, メラトニン受容体作動薬 (ramelteon), 5-HT_{2A}受容体拮抗薬など異なった作用機序を持つ睡眠薬の開発が進むものと期待されている。今後の睡眠薬開発では、ユーザーの臨床背景を勘案した有効かつ安全性の高い睡眠薬の開発が求められている。本稿では、最近の睡眠薬の開発動向と、今後の臨床開発の課題について対象集団、試験デザイン、有効性評価、そして安全性評価別に概説した。

平成22年度に厚生労働科学研究(医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業)の指定研究として、睡眠障害治療薬の臨床試験および評価方法のあり方に関する研究班が立ち上げられた(H22-医薬-指定-027)。現在、睡眠医療、基礎薬理および臨床薬理、レギュラトリーサイエンスの専門家によって睡眠薬の臨床試験の今後あるべき姿について論議されており「睡眠薬に関する臨床評価ガイドライン」としてまとめられる予定である。ただし、本稿に記載した内容は米国¹²⁾、欧州⁴⁾、日本⁹⁾の三極における現時点での臨床評価ガイドラインを参考にして現時点での筆者らの考えを総説したものであり、上記研究班での論議を反映したものではないことを明記しておく。

文 献

- 1) American Academy of Sleep Medicine (ed.) : Diagnostic and Coding Manual. In : ICSD-2 : The International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed., American Academy of Sleep Medicine, Westchester, Illinois, 2005.
- 2) American Psychiatric Association (ed.) : DSM-IV-TR : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition, Text Revision. American Psychiatric Publishing, Washington, D. C., 2000.

- 3) Buysse, D. J. : Chronic insomnia. *Am. J. Psychiatry*, 165 : 678-686, 2008.
- 4) European Medicines Agency : Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia, 2009. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/1627409en.pdf>
- 5) 厚生省 : 睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン (昭和63年7月18日薬審1第18号厚生省薬務局審査第一課長通知), 1988. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/05/dl/s0514-2n.pdf>
- 6) Léger, D., Scheuermaier, K., Philip, P. et al. : SF-36 : evaluation of quality of life in severe and mild insomniacs compared with good sleepers. *Psychosom. Med.*, 63 : 49-55, 2001.
- 7) Léger, D., Guilleminault, C., Bader, G. et al. : Medical and socio-professional impact of insomnia. *Sleep*, 25 : 625-629, 2002.
- 8) 三島和夫 : 高齢者に対する向精神薬の使用実態と適切な使用方法の確立に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金・長寿科学総合研究 平成20年度統括・分担研究報告書, 2009.
- 9) NIH Consensus Statement : NIH State-of-the-Science Conference Statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. *NIH Consens State Sci. Statements*, 22 : 1-30, 2005.
- 10) Ohayon, M. M. : Epidemiology of insomnia : what we know and what we still need to learn. *Sleep Med. Rev.*, 6 : 97-111, 2002.
- 11) Ohayon, M. M., Smirne, S. : Prevalence and consequences of insomnia disorders in the general population of Italy. *Sleep Med.*, 3 : 115-120, 2002.
- 12) U. S. Department of Health and Human Service, Food and Drug Administration : Guidelines for the clinical evaluation of hypnotic drugs, 1977. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071711.pdf>

日本における向精神薬の処方実態

—ベンゾジアゼピン系薬物を中心に

Actual status of prescription patterns of psychotropic medication in Japan



三島 和夫

Kazuo MISHIMA

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所・精神生理研究部

◎欧米諸国と同様に、日本国内でも向精神薬（睡眠薬、抗うつ薬、抗不安薬および抗精神病薬）の処方頻度は増加傾向にある。各向精神薬の処方率や処方力価には、性別や年齢によって差異がみられる。睡眠薬や抗不安薬の主剤であるベンゾジアゼピン系薬物の処方率は男女ともに加齢に伴って増加するのに対して、抗うつ薬の処方率は男性では働き盛りの40代前後、女性では65歳以上にピークを示す。また、睡眠薬および抗不安薬は半数以上が一般身体科で処方され、高齢者や身体合併症を有する患者など、有害事象の生じやすいハイリスク群に対しても高頻度に処方されている。向精神薬のリスク・ベネフィットや薬物相互作用に関する臨床薬理情報は不足しており、安全性に優れた治療ストラテジーや長期処方を回避するための減薬方法を含め、適正使用に関するガイドラインを整備する必要がある。



Key word 向精神薬、処方率、処方力価、睡眠薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬

精神医療のみならず一般身体科の実地診療でも、向精神薬（睡眠薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬など）は頻用される。既報では一般人口における向精神薬の服用率は1.5～10%とされ、年齢階層で変動はあるものの一般的に女性で高く、また加齢に伴って増大する。欧米諸国と同様に、日本でも向精神薬の処方増加傾向にある。その背景には心理・社会的ストレスの増大、高齢者の増加、メンタルヘルスに対する社会的関心の高まりやそれに対応する精神科医療の普及などの多数の要因が考えられる。近年の精神医療の受療患者数の増加を考え合わせると、向精神薬のニーズが高まっていることは間違いない。一方で、向精神薬が広く使用されるにつれて耐性、依存、乱用などの事例も増加し社会問題となっている。また、エビデンスが乏しいままに、適応疾患以外にも向精神薬が off label で汎用されている現状も危惧される。欧米諸国では多剤併用や薬物の適切でない服用の弊害に関心が高まっており、診療報酬データを用いた向精神薬の処方実態に関する報告（薬剤疫学

研究）が増加している。著者らは、厚生労働科学研究事業として約33万人の加入者を有する複数の健保団体の診療報酬データをソースとして、2005年から現在まで日本国内での向精神薬の処方量、使用期間、併用薬物に関する経年的調査を継続している¹⁾。

本稿では主として2005年の解析値をもとに、ベンゾジアゼピン系薬物をはじめとする向精神薬の日本国内での処方の現状と問題点について解説する。

● 薬剤疫学調査

向精神薬の処方実態とその背景要因の調査には、患者を対象とした処方薬剤名、処方頻度、処方量、処方月のみならず、基礎疾患の重症度、薬物療法以外の治療、実施した検査などに関する付加情報が必要である。しかし、これらの情報を一括して収集することは容易ではない。連続例研究などでは調査対象患者数が限られるほか、サンプルバイアスが強く、またそもそも調査集団や服用

表 1 各向精神薬の一般人口における推定処方率

	1カ月処方率			3カ月処方率	
	4月	5月	6月	4~6月	
睡眠薬	一般男性	2.16	2.07	2.06	3.02
	一般女性	3.02	2.99	2.99	4.29
	一般人口	2.59	2.56	2.55	3.66
抗うつ薬	一般男性	1.36	1.37	1.40	1.74
	一般女性	1.70	1.72	1.70	2.27
	一般人口	1.54	1.56	1.56	2.02
抗不安薬	一般男性	2.37	2.29	2.30	3.37
	一般女性	3.81	3.91	3.87	5.53
	一般人口	3.08	3.09	3.08	4.42
抗精神病薬	一般男性	0.41	0.43	0.43	0.55
	一般女性	0.70	0.67	0.72	0.87
	一般人口	0.53	0.52	0.55	0.67

一般人口における推定処方率は、2005年国勢調査・年齢別人口データを用いて算出した。

者の母数が不明であるため、処方頻度や副作用の発現頻度を明らかにすることができない。大規模診療報酬データは加入者(調査コホート)と受療者(母数)が明確であり、かつ上記の臨床情報が時系列で得られるメリットがある。一方、医科レセプトで得られる情報には(薬局の調剤レセプトと異なり)、処方内容が1カ月単位でしか取得できない、あくまでも処方量であり服用量ではない、病名がいわゆる“レセプト病名”の可能性があり精度が十分ではない、などの制約がある。薬剤疫学研究では、このような利点と限界を踏まえながら診療報酬データを利用・解釈することになる。

本稿で紹介する著者らの調査は、日本医療データセンター(東京)に委託して抽出した診療報酬情報を得てデータセットとして用いた。複数の健康保険組合に加入している0~74歳の勤労者およびその家族、計約33万名の被保険者の診療報酬データのなかから、医療機関を受診していずれかの向精神薬(睡眠薬、抗うつ薬、抗不安薬あるいは抗精神病薬)を処方された患者の診療情報を連結可能匿名化して抽出したものである。処方率については、本調査で対象とした健康保険組合加入者の性・年齢構成を2005年国勢調査の性・年齢別人口データおよび2006年、2007年の推定総人口データを用いて補正し、一般人口における各向精神薬の1カ月処方率(毎月の処方率)および3カ月処方率(3カ月に、すくなくとも1回処方される

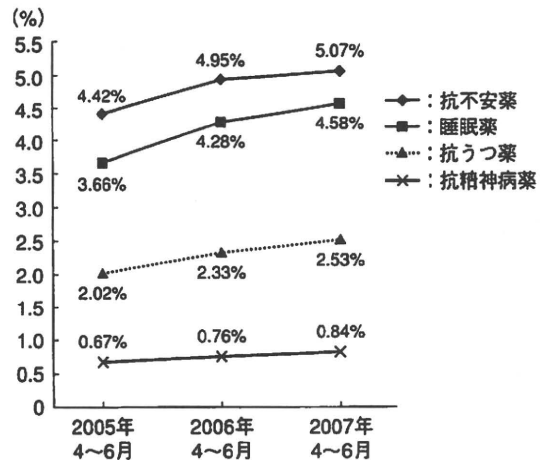


図 1 日本の一般人口における向精神薬の3カ月推定処方率の年次推移

2005~2007各年の4~6月における各向精神薬の処方率を示した。いずれの向精神薬も処方率が増加している(国勢調査の性・年齢別人口データで調整済み;文献¹⁾から作成)。

率)を算出した。また、各薬剤の処方量から各薬剤固有の等価換算値を用いて、処方力価をそれぞれ算出した。各薬剤の等価換算値は、日本国内のエキスパートが決定した既報データをもとにして設定した。睡眠薬は flunitrazepam、抗不安薬は diazepam、抗うつ薬は imipramine、抗精神病薬は chlorpromazine をそれぞれ基準薬とした。処方力価は、各年3カ月間の調査期間において各対象者の初処方月から2カ月間をウィンドウとして合計処方量を求め、1日当りの処方力価を算出した。なお、etizolamについては、日中投与を抗不安薬、眠前投与を睡眠薬として扱った。また、sulpirideについては300mg未満/dayを抗うつ薬、300mg以上/dayを抗精神病薬として扱った。

性別・年代層別の向精神薬の処方率

表1は、2005年における各向精神薬の一般人口における1カ月および3カ月推定処方率を示したものである。日本国内では、向精神薬のなかでは抗不安薬の処方率もっとも高く、ついで睡眠薬、抗うつ薬、抗精神病薬の順であった。図1では、2005~2007年にかけての各向精神薬の処方率の経年的推移を示してある。すべての向精神薬において処方率は増加しており、欧米諸国でのトレ

ンドと合致している。また、性別・年齢階層別での解析では、すべての向精神薬において男性に比較して女性での処方率が高いことが明らかとなっている。これは不眠症、うつ病、不安障害、重度ストレス反応、摂食障害など、向精神薬を処方される多くの精神疾患の罹患率が女性で高いことが一因であると推測される。

1. 睡眠薬

著者らの調査で得られた睡眠薬の1カ月推定処方率は約2.6%であった。一方、2000年に行われた2つの自記式調査では、“過去1カ月間に、週3回以上眠るために何らかの薬を用いている”あるいは“過去1カ月間に、眠るために何らかの薬を用いている”者の頻度は男性で3.5~4.3%、女性で5.4~5.9%と若干高い値が報告されている^{2,3)}。ただし上記の2調査では睡眠薬の定義が異なるため、鎮静作用のある抗うつ薬や抗精神病薬、OTC、ハーブ類なども含まれている可能性があり、このことが睡眠薬の服用率を押し上げているものと考えられる。欧米での調査結果をみると、Kassamらは2002年にカナダ在住の18歳以上の約3万5千人を対象として実施されたCanadian Community Health Surveyでのデータを用いて、ATCコードに準じたベンゾジアゼピンおよび同様の効能を有する催眠・鎮静系薬物の男性および女性成人での調査時点での服用率を調査し、それぞれ2.5%および4.2%であったと報告している⁴⁾。処方率は対象薬剤と調査組み入れ期間に大きく依存するため、サンプリング方法の異なる研究報告間で比較することは難しいが、著者らの調査で得られた調査データはこれら既報値と近似していた。北ヨーロッパにおける薬物処方実態を調査したNOMESCOによれば、1999~2003年にかけての北ヨーロッパ5カ国・3自治領全体における睡眠薬の処方率は顕著に増加している⁵⁾。とくに、zolpidem, zopiclone, eszopicloneなどのw1受容体選択性睡眠薬が登場して以降の睡眠薬処方率はより高くなったと推測される。日本国内では2000年にzolpidemが製造販売承認されて以降新薬がなかったが、2010年に新しいタイプの睡眠薬であるメラトニン受容体作動薬ramelteonが承認されたため、今後の睡眠薬の処方率に影響を与える可能

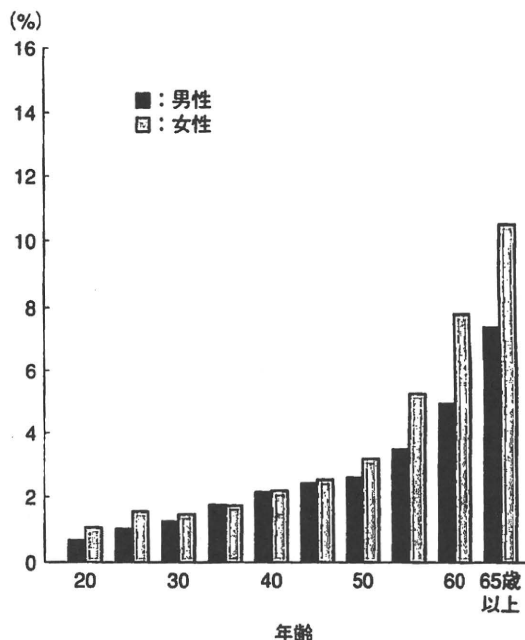


図2 睡眠薬の3カ月推定処方率(男女別)
横軸は5歳ごとの各年齢層を、縦軸は各年齢階層における3カ月推定処方率(%)を示す(文献¹⁾から2005年のデータをもとに作成)。

性がある。

性別・年代層別の睡眠薬の処方率の解析から、睡眠薬の処方率は男性に比較して女性で高いことが明らかになった(3カ月処方率; 3.02% vs. 4.29%, 表1)。また、睡眠薬の処方率は男女ともに加齢にしたがって顕著に増加していた(図2)。過去の疫学研究では、不眠症の有病率は女性および高齢者で高いと報告されている。本研究の結果は、わが国における睡眠薬の処方動向もこれらの知見に合致していることを示している。同様に、日本²⁾およびスウェーデン⁶⁾で行われた睡眠薬の服用率調査でも、70歳代男性で約9~14%、女性で約12~23%、80歳代男性で10~22%、女性で22~35%であり、今回の調査結果と同様に加齢とともに服用率が上昇すること、女性で服用率が高いことが示されている。

高齢者層で睡眠薬の処方率が高いという現状は、臨床薬理学的な側面からも注意が必要である。一般的に、高齢者では睡眠薬の主流であるベンゾジアゼピン系薬物に対する感受性が亢進し、また薬物代謝能の低下から血中濃度が高まりやすい。

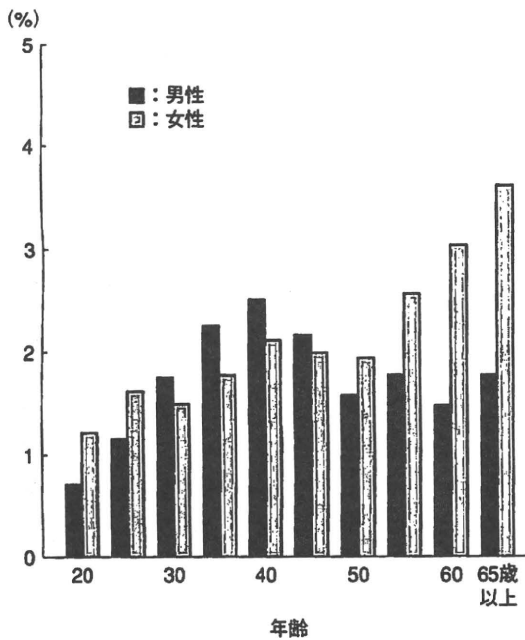


図3 抗うつ薬の3か月推定処方率(男女別)
横軸は5歳ごとの各年齢層を、縦軸は各年齢階層における3か月推定処方率(%)を示す(文献¹⁾から2005年のデータをもとに作成)。

その結果、ベンゾジアゼピン系薬物は、日中の眠気、認知機能低下、健忘、反跳現象、運動失調、めまいなどを引き起こしやすく、とくに高齢者において転倒や骨折などの重大な有害事象を引き起こす要因となるとされる⁷⁻¹¹⁾。高齢者に対するベンゾジアゼピン系睡眠薬の有用性に関するメタ解析では、60歳以上の不眠高齢者に対するベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用は、十分なリスク・ベネフィット比が担保されないことが指摘されている¹²⁾。ベンゾジアゼピン系薬物のおもなユーザーである高齢者が同時に副作用のハイリスク者であることを認識し、今後は安全性の高い代替薬物や補完療法を開発する必要がある。

2. 抗不安薬

抗不安薬の処方率のトレンドは睡眠薬のそれと類似しており、男女ともに処方率は加齢にしたがって増加し、また中・高齢者では女性のほうが男性に比べて処方率が高い。抗不安薬の処方なかで眠前投与はごく限られており、抗不安薬を睡眠薬代りに用いているケースの影響は限定的である。睡眠薬および抗不安薬の処方トレンドは、不

安障害や不眠症などベンゾジアゼピン系薬物の適応疾患の罹患年齢や性差に依存した特徴であると思われる。

3. 抗うつ薬

抗うつ薬の3か月推定処方率は2.02%であった。男女別では女性のほうが抗うつ薬の処方率が高かった(1.74% v. s. 2.27%)。これは、日本人におけるうつ病有病率は女性で高いという疫学研究の結果に合致している。抗うつ薬の使用量は先進諸国で顕著に増加しており¹³⁻¹⁹⁾、欧米では成人人口の8~10%がすくなくとも過去1年間に抗うつ薬を服用しているとされる^{14,18,19)}。一方、日本では比較的低い処方率にとどまっており、同じアジア圏の先進国である台湾でもやはり2.2~4.4%と、日本と近似した処方率が報告されている²⁰⁾。日本ではセロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)など、上市されている新規の抗うつ薬の種類が欧米に比較して極端に少ないこと、精神科受診に対するスティグマが強いなどの文化的な背景により、抗うつ薬の処方率が欧米での既報値より低い水準に止まっているものと推測される。

抗うつ薬の処方率は、男性ではうつ病の好初年齢である20代から処方率が増加し、働く世代である40代にピークがあり、50代以降では低下傾向がみられた。女性では同様に20代から40代にかけて処方率が増加したが、60代以降ではさらに増大し、男性の処方率を上まわる結果となった(図3)。これまでの疫学調査では男性、女性ともに加齢に伴ってうつ病の有病率、自殺率は増大することが知られており、中高年男性で有病率が下がるということはない。したがって、50歳以上の男性で抗うつ薬の処方率が低下していることは、何らかの事情により精神医療へのアクセスが乏しくなっている可能性が危惧される。この点については本研究で対象とした診療報酬データだけでなく、その他の要因を含めたより詳細な分析が必要である。

4. 抗精神病薬

抗精神病薬の処方率には加齢に伴う目立った変化はみられなかったが、65歳以上の男性において処方率の上昇がみられた。この背景には統合失調症患者の高齢化だけでなく、認知症患者等に対

する off-label 投与がなされている結果と推測される。日本老年精神医学会の調査によれば、現在でも認知症患者の睡眠障害および夜間覚醒時に出現する徘徊や焦燥性興奮などの精神および行動障害 (behavioral and psychological symptoms in dementia : BPSD) に対して定型的抗精神病薬が頻用されている。認知症患者でみられる BPSD は家族のもっとも切迫した訴えのひとつであるため治療者側の焦りを引き出し、薬物療法の効果に関して疑念があったとしても、BPSD に多少なりとも効果があればよしとする発想をもたらす。しかし、最近行われた複数のメタ解析によれば、すくなくとも定型的抗精神病薬の BPSD に対する効果は否定されており、また非定型抗精神病薬の効果もきわめて限定的であるとされている^{21,22)}。すなわち、睡眠障害のみならず BPSD に対しても、定型的抗精神病薬による薬物療法を支持するエビデンスは確立されていない。2005 年にはアメリカ FDA が、認知症患者に対する非定型抗精神病薬の使用が患者の生命予後を悪化させる危険性について勧告を出している (Public Health Advisory : Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances)²³⁾。非定型抗精神病薬の認知症患者の睡眠・行動障害に対する治療研究はいまだ数が限られており、今後の大きな検討課題である。

向精神薬の処方力価

表 2 に各向精神薬の 1 日当り処方力価を示した。患者全体での平均処方力価は、ほぼ臨床的な推奨用量に近似していることがわかる。また、すべての向精神薬で男性患者での処方力価は女性患者でのそれよりも高値であった。性別・年齢階層別に解析した結果では睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬ではいずれも 40 代前後に処方力価のピークが存在し、50 代以降の中老年患者に対する処方力価はやや低下する傾向がみられた。抗不安薬においては女性、抗うつ薬では男性の高齢者で 1 日当りの処方力価がピークの年代の約 2/3 までに減量されていた。抗精神病薬では特定の年齢階層をピークとする分布はみられなかったが、男女ともに 65 歳以上の高齢者で処方力価が低下していた。処方

表 2 向精神薬の1日当り処方力価

向精神薬	性別	処方力価
睡眠薬	男性	1.00
	女性	0.92
	全体	0.96
抗うつ薬	男性	86.53
	女性	66.89
	全体	78.22
抗不安薬	男性	5.06
	女性	4.40
	全体	4.72
抗精神病薬	男性	227.6
	女性	249.2
	全体	239.1

1 日当り処方力価：初処方月から 2 カ月間における 1 日当りの平均処方力価。

睡眠薬は flunitrazepam, 抗不安薬は diazepam, 抗うつ薬は imipramine, 抗精神病薬は chlorpromazine をそれぞれ基準薬とした。

力価の性差では、抗うつ薬の処方力価が 20 代から 40 代の男性患者において、女性患者に比較してより高力価処方がなされていたが、55 歳以降では男女の差はみられなかった。そのほかの向精神薬では顕著な性差はみられなかった。

向精神薬の処方診療科

図 4 に日本国内における各向精神薬のおもな処方診療科の内訳を示した。睡眠薬処方件数全体に占める精神科・心療内科での処方割合は約 4 割に止まり、半数以上は一般身体科からの処方であることがわかる。同様の傾向は抗不安薬にも認められた。一方、抗うつ薬、抗精神病薬はそれぞれおよそ 6~7 割が精神・心療内科から処方されている。さらに各年代層での処方診療科の解析によれば、睡眠薬および抗不安薬では 20~40 代で精神科・心療内科からの処方のピークがみられたが、加齢に伴って一般身体科からの処方が増加し、男女とも 65 歳以上では約 8 割が一般身体科からの処方であった。抗うつ薬でも 20~40 代では約 7 割以上が精神科・心療内科からの処方であったが、男女ともに高齢者になると一般身体科からの処方が増加していた。

併存疾患と向精神薬処方

一般身体科において睡眠薬・抗不安薬の処方頻

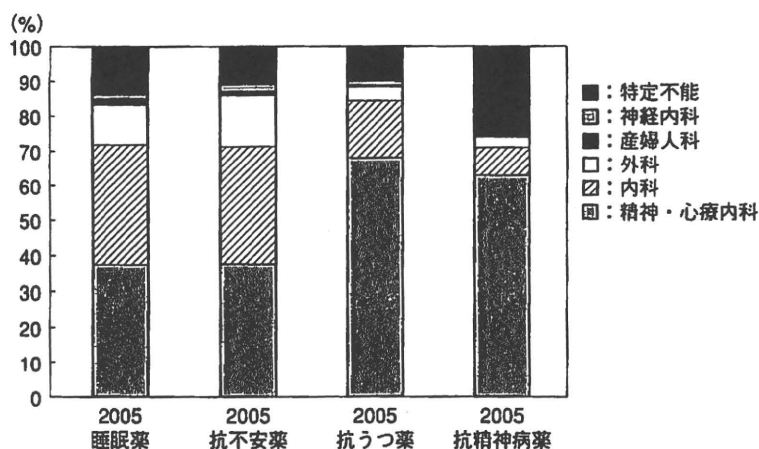


図 4 各向精神薬のおもな処方診療科の内訳
文献¹⁾から 2005 年のデータをもとに作成。

度が高い背景には、ベンゾジアゼピン系薬物を主流とする睡眠薬・抗不安薬は一般的に安全域も大きく処方しやすい薬物であることに加え、両薬剤の処方対象となる不眠、神経症性障害、ストレス関連障害、身体表現性障害などは一般人口中の有病率が高く、また身体疾患と併存する頻度が高いことがあげられる。実際、著者らの調査でも睡眠薬・抗不安薬の処方率は、合併身体疾患数に伴って顕著に増加していた。一方、抗うつ薬や抗精神病薬の大部分はうつ病や統合失調症患者に対して使用されるため、精神科や心療内科など向精神薬に関してより専門性の高い診療科で処方される傾向が強いものと推測される。

おわりに

本稿では著者らが行った厚生労働科学研究事業での薬剤疫学研究データをもとに、日本国内における向精神薬の処方実態について紹介した。現在、2009年までのデータを収集しており、2011年中に直近5年間の処方トレンドを解析して速報値として公開する予定である。日本国内での向精神薬の処方率は欧米諸国と同様に増加しており、一部の向精神薬は精神科・心療内科に限らず、むしろ一般身体科での使用頻度が高い。また、高齢者や身体合併症を有する有害事象の生じやすいハイリスク患者でも高頻度に処方されている実態が明らかになった。しかし、向精神薬のリスク・ベネフィットや薬物相互作用に関する臨床薬理情報は、いま

だ不足しているのが現状である。向精神薬の適正使用に関するガイドラインの整備に向けて、安全性に優れた治療戦略や長期処方を回避するための減薬方法などに関する臨床試験を推進する必要性が改めて示されたといえる。

文献/URL

- 1) 三島和夫：高齢者に対する向精神薬の使用実態と適切な使用方法の確立に関する研究。厚生労働科学研究費補助金・長寿科学総合研究事業「高齢者に対する向精神薬の使用実態と適切な使用方法の確立に関する研究」平成 20 年度総括・分担研究報告書，2009，pp.5-19.
- 2) Doi, Y. et al. : Prevalence of sleep disturbance and hypnotic medication use in relation to sociodemographic factors in the general Japanese adult population. *J. Epidemiol.*, 10(2) : 79-86, 2000.
- 3) Kaneita, Y. et al. : Use of alcohol and hypnotic medication as aids to sleep among the Japanese general population. *Sleep Med.*, 8(7-8) : 723-732, 2007.
- 4) Kassam, A. and Patten, S.B. : Hypnotic use in a population-based sample of over thirty-five thousand interviewed Canadians. *Popul. Health Metr.*, 4(15) : 15, 2006.
- 5) NOMESCO, Health Statistics in the Nordic Countries. <http://nomesco-eng.nom-nos.dk/>
- 6) Asplund, R. : Sleep and hypnotics among the elderly in relation to body weight and somatic disease. *J. Intern. Med.*, 238(1) : 65-70, 1995.
- 7) Hemmelgarn, B. et al. : Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly [see comments]. *JAMA*, 278(1) : 27-31, 1997.
- 8) Morgan, K. : Hypnotics in the elderly. What cause for concern? *Drugs*, 40(5) : 688-696, 1990.
- 9) Ray, W.A. et al. : Benzodiazepines and the risk of falls in nursing home residents. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 48(6) : 682-685, 2000.

- 10) Wang, P.S. et al. : Zolpidem use and hip fractures in older people. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **49**(12): 1685-1690, 2001.
- 11) Woods, J.H. and Winger, G. : Current benzodiazepine issues. *Psychopharmacology (Berl)*, **118**(2): 107-115, 1995.
- 12) Glass, J. et al. : Sedative hypnotics in older people with insomnia : meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*, **331**(7526): 1169, 2005.
- 13) Olfson, M. et al. : National trends the outpatient treatment of depression. *JAMA*, **287**(2): 203-209, 2002.
- 14) Mojtabai, R. and Olfson, M. : National patterns in antidepressant treatment by psychiatrists and general medical providers : results from the national comorbidity survey replication. *J. Clin. Psychiatry*, **69**(7): 1064-1074, 2008.
- 15) McManus, P. et al. : Use of antidepressants by general practitioners and psychiatrists in Australia. *Aust. NZ. J. Psychiatry*, **37**(2): 184-189, 2003.
- 16) Guaiana, G. et al. : Antidepressant drug consumption and public health indicators in Italy, 1955 to 2000. *J. Clin. Psychiatry*, **66**(6): 750-755, 2005.
- 17) Helgason, T.H. et al. : Antidepressants and public health in Iceland. Time series analysis of national data. *Br. J. Psychiatry*, **184**: 157-162, 2004.
- 18) Patten, S.B. and Beck, C. : Major depression and mental health care utilization in Canada : 1994 to 2000. *Can. J. Psychiatry*, **49**(5): 303-309, 2004.
- 19) Harman, J.S. et al. : Trends antidepressant utilization from 2001 to 2004. *Psychiat. Serv.*, **60**(5): 611-616, 2009.
- 20) Chien, I.C. et al. : Trends the use of psychotropic drugs in Taiwan : a population-based national health insurance study, 1997-2004. *Psychiat. Serv.*, **58**(4): 554-557, 2007.
- 21) Ballard, C. and Howard, R. : Neuroleptic drugs in dementia : benefits and harm. *Nat. Rev. Neurosci.*, **7**(6): 492-500, 2006.
- 22) Lee, P.E. et al. : Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia : systematic review. *BMJ*, **329**(7457): 75, 2004.
- 23) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm053171.htm>

* * *

